

Universitätsspital Zürich (USZ)
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Vorsteher: Prof. Dr. med. E. Battegay

Horten Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer
Leiter: Prof. Dr. med. J. Steurer

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Steurer

Charakterisierung von Patienten mit Arthrose des Knies in randomisierten Studien: Vergleich mit den Expertenempfehlungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Mario Hermann Föhr
von Endingen AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. J. Steurer
Zürich 2013

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Einleitung	5
Methode	7
Resultate	8
Diskussion	18
Referenzen	23
Appendix	33
Verdankungen.....	62
Curriculum Vitae	63

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Therapie der Arthrose im Kniegelenk ist Gegenstand vieler Studien. Die Baseline-Charakteristika und die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studien sind zum Teil sehr verschieden. Für den Kliniker ist es deshalb schwierig die einzelnen Studien zu vergleichen, und der Autor von Metaanalysen kann die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nur bedingt gewährleisten. Auf Grund dieser Problematik hat Wildi et al. eine Delphi-Umfrage unter den Experten zu den wichtigsten Baseline-Charakteristika durchgeführt. In dieser Dissertation wurden aus sämtlichen Arbeiten im Volltext eines Systematic Review mit Metaanalyse die Baseline-Charakteristika sowie die Ein- und Ausschlusskriterien extrahiert, analysiert und mit den Expertenempfehlungen gemäss Wildi et al. verglichen.

Methode: Der hier untersuchte Systematic Review mit Metaanalyse untersuchte die Wirksamkeit der Therapie von Hyaluronsäure-Injektionen ins Knie bei Patienten mit Gonarthrose. Die extrahierten Baseline-Charakteristika sowie die Ein- und Ausschlusskriterien wurden nach Zugehörigkeit und Gleichartigkeit in verschiedene Kategorien eingeteilt. Gleichzeitig wurde die von Wildi et al. erarbeitete Tabelle mit den Expertenempfehlungen herangezogen und mit den extrahierten Daten der Studien verglichen.

Resultate: In dem Systematic Review mit Metaanalyse wurden 69 Studien genauer analysiert, davon wurden zwei Studien doppelt berücksichtigt. Von diesen 69 Studien wurden in diese Dissertation 14 Studien nicht mit eingeschlossen, da diese nur als Abstrakt vorlagen und die für die Dissertation notwendigen Angaben nicht verfügbar waren. Ausgeschlossen wurden ebenfalls folgende Studien: drei nicht veröffentlichte Studien von Pharmafirmen, eine Studie in Japanischer Sprache, zwei Berichte von Ministerien diverser Länder, eine Kongressmitteilung und vier Studien die trotz gründlicher Literaturrecherche nicht ausfindig gemacht werden konnten. Somit wurden 44 Arbeiten im Volltext eingeschlossen. Aus diesen wurden insgesamt 113 Einschlusskriterien extrahiert und in 15 Kategorien zusammengefasst.

In den Baseline-Charakteristika fanden sich 212 verschiedene Merkmale, diese wurden wiederum in 14 Kategorien nach Ähnlichkeit eingeteilt. Die 255 Angaben zu den Ausschlusskriterien wurden jeweils 25 Kategorien zugeordnet. Es herrschte eine grosse Diskrepanz zwischen den aus den Studien extrahierten Angaben und den Expertenempfehlungen. So konnte man in den 20 Expertenempfehlungen nur Angaben zu globalem Schmerz (WOMAC, VAS) in allen Studien finden.

Diskussion: Diese Arbeit zeigte die Heterogenität der Baseline-Charakteristika und der Ein- und Ausschlusskriterien in den eingeschlossenen Studien. Die Expertenempfehlungen in einer Delphi-Umfrage von Wildi et al. waren in den untersuchten Studien nur in geringem Umfang zu finden. Nur ein Merkmal wurde in allen Studien erwähnt: Informationen zu globalem Schmerz (WOMAC, VAS). Angst und Depression sowie unerträglicher Schmerz wurden von den Experten ebenfalls als wichtig bezeichnet, jedoch in keiner Studie als Baseline-Charakteristika erwähnt. Es sollten verbindliche Baseline-Charakteristika sowie Ein- und Ausschlusskriterien von Seiten der Experten und Fachgesellschaften publiziert werden. Den Autoren zukünftiger Studien könnten diese als Leitfaden dienen, um die Studien untereinander vergleichbarer und die Ergebnisse auf die einzelnen Patienten übertragbarer zu machen.

Einleitung

Gonarthrose ist der allgemeine Begriff, der den Verschleiss der Knorpelmatrix im Kniegelenk bezeichnet. Die Ursachen dieses Verschleisses des Knorpels sind unterschiedlich. Durch Kniefehlstellungen hervorgerufene Fehl- und / oder Überbelastungen können genauso zu solchen Abnutzungserscheinungen führen wie Traumata im Bereich des Kniegelenks.⁷⁶

Das am häufigsten auftretende Symptom einer Gonarthrose ist der Schmerz im Bereich des Kniegelenks. Dieser Schmerz kann sowohl unter diversen Belastungen wie z.B. Gehen und Treppensteigen auftreten, als sich auch in völliger Ruhe und in der Nacht manifestieren.

Zur Behandlung einer Gonarthrose werden verschiedene Therapieformen angewandt. Eine dieser Möglichkeiten besteht darin, mit Physiotherapie eine Linderung der Symptome herbeizuführen. Operative Verfahren bis hin zu einem Kniegelenkseratz bei einer schweren Form der Gonarthrose sind häufig anzutreffen. Die medikamentöse Therapieform mit schmerz- und entzündungshemmenden Medikamenten hat ebenfalls einen grossen Stellenwert. Zu dieser oralen medikamentösen Therapieform wird auch häufig die direkte Injektion von Hyaluronsäure in das Kniegelenk angewandt. Bei der Hyaluronsäure handelt es sich um ein in der Synovia natürlich vorkommendes Polysaccharid, welches die Funktion eines Gleitmittels und eines Stossdämpfers im Kniegelenk übernimmt.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser verschiedenen Therapieansätze werden klinische Studien durchgeführt. Die Qualität jeder einzelnen Studie kann vom Kliniker über die Angabe diverser Parameter beurteilt werden. Hierzu gehören die Randomisierung und die Verblindung, die einfach oder doppelt durchgeführt werden kann. Wichtiger als die Beurteilung der Studienqualität ist für den Kliniker aber die Übertragbarkeit der Ergebnisse einer Studie auf individuelle Patienten.

Eine gängige Methode, um die vielen verschiedenen Studien und deren Resultate zu einer Fragestellung zusammenzufassen und in einen einzelnen Wert zu synthetisieren, ist die Metaanalyse. Die Validität der Ergebnisse einer Metaanalyse hängt unter anderem davon ab, wie homogen die einzelnen Charakteristika der in die Metaanalyse eingebundenen Patienten verteilt sind. Diese patientenrelevanten Informationen finden sich in den folgenden Abschnitten der einzelnen Studien: Den Ein- und Ausschlusskriterien im Methodenteil sowie den Baseline-Charakteristika in Tabelle 1.

In dieser Arbeit wird eine Metaanalyse⁶² über die Wirksamkeit von Hyaluronsäure-Injektionen ins Kniegelenk bei Gonarthrose hinsichtlich der Berichterstattung der wesentlichen Baseline-Charakteristika untersucht. Hierbei werden Daten zu Ein- und Ausschlusskriterien und Baseline-Charakteristika aus den einzelnen Studien extrahiert. Ausserdem werden die von den Experten als am wichtigsten bezeichneten Baseline-Charakteristika mit Schmerz als primärer Effektgrösse gemäss Wildi et al.⁷³ herangezogen und mit den in den einzelnen Studien gemachten Angaben verglichen.

Methode

Als Quelle für Originalstudien wurde ein Systematic Review mit Metaanalyse⁶² mit dem Thema Therapie der Kniearthrose herangezogen. Das Ziel des Systematic Review war zu evaluieren, ob die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure einen positiven Effekt auf die Schmerzen bei Patienten mit Gonarthrose hat.

Die in dem Systematic Review synthetisierten Originalarbeiten wurden im Volltext bestellt. Wenn nur ein Abstrakt oder eine Kongressmitteilung zu finden war, dann wurde diese Studie von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls nicht einbezogen wurden Studien von einzelnen Pharmafirmen sowie Berichte von Ministerien diverser Länder.

Aus den Originalarbeiten wurden die für die Fragestellung der Dissertation relevanten Daten extrahiert. Das waren neben den bibliographischen Angaben die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sowie die Ein- und Ausschlusskriterien. Zudem wurden die in den einzelnen Studien verwendeten Outcome-Parameter erfasst.

Die einzelnen Patientencharakteristika wurden nach der von Schmid⁶⁴ entwickelten Kategorisierung eingeteilt. In einem weiteren Schritt wurde die von Wildi et al.⁷³ entwickelte Liste wichtiger Baseline-Charakteristika verwendet, um zu evaluieren, welche der Baseline-Charakteristika in den einzelnen Originalarbeiten rapportiert wurden. Die Anzahl berichteter Baseline-Charakteristika ist sehr unterschiedlich und es ist bis heute noch nicht ganz klar, welche der Baseline-Charakteristika relevant sind und dokumentiert werden sollten. In einer Delphi-Umfrage wurden von Wildi et al.⁷³ weltweit über 20 internationale Experten zur Relevanz der verschiedenen Baseline-Charakteristika befragt, in welchem Ausmass diese relevant seien. Aus der Umfrage resultierte eine Liste mit den wichtigsten Baseline-Charakteristika. Für jeden einzelnen Outcome wie Schmerz, Funktion oder strukturelle

Aspekte, war die Liste der Baseline-Charakteristika unterschiedlich. In der Tabelle 4 sind diejenigen Parameter, die in Studien in denen Schmerz der primäre Outcome ist, dargestellt.

Resultate

In dem Systematic Review mit Metaanalyse⁶² wurden 69 Studien genauer analysiert, davon wurden zwei Studien^{19, 63} doppelt berücksichtigt. Von diesen 69 Studien wurden in diese Dissertation 14 Studien^{5, 8, 14, 18, 28, 30, 42, 49, 52, 56, 61, 67, 72, 75} nicht eingeschlossen, da die für diese Untersuchung notwendigen Informationen nicht zugänglich waren. Ausserdem wurden drei nicht veröffentlichte Studien^{10, 70, 71} von Pharmafirmen auch nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden eine Studie⁶⁸ in Japanischer Sprache, zwei Berichte^{19, 40} von Ministerien diverser Länder und eine Kongressmitteilung.³³ Trotz gründlicher Literaturrecherche konnten vier Studien^{13, 20, 24, 63} nicht auffindig gemacht werden.

Eingeschlossene Studien

Somit wurden in dieser Dissertation insgesamt 44 Arbeiten^{1-4, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 17, 21-23, 25-27, 29, 31, 32, 34-39, 41, 43-48, 50, 53-55, 57-59, 65, 66, 69, 74} im Volltext eingeschlossen. Diese Arbeiten wurden zwischen 1987 und 2011 veröffentlicht.

Einschlusskriterien (detaillierte Informationen in Appendix 1)

Insgesamt wurden aus allen Arbeiten im Volltext 113 Einschlusskriterien extrahiert und in 15 Kategorien zusammengefasst. Hierbei wurden die Kategorien von Schmid⁶⁴ weitestgehend verwendet und gegebenenfalls angepasst und individualisiert. Sieben Einschlusskriterien

wurden jeweils in zwei Kategorien zugleich eingeteilt, da diese zu beiden Kategorien zuzuordnen waren.

Zu den diagnostischen Kriterien wurden in insgesamt 33 Studien Angaben gemacht. Dies entspricht einem Anteil von ca. 75% aller einbezogenen Studien. Weitere Kategorien, die bei über 70 % aller Studien zu finden waren, sind: Informationen bezüglich Schmerzen der Knie mit 32 Studien (ca. 73%), sowie Informationen bezüglich bildgebender Verfahren mit 31 Arbeiten, dies entspricht ca. 70% aller eingeschlossen Arbeiten.

Einschlusskriterien bezüglich des Alters sind in 19 Studien (ca. 43%) zu finden, gefolgt von Angaben zur Anamnese mit 11 Arbeiten (ca. 25%), Informationen zur Ätiologie in neun (ca. 20%) und Lateralität der Gonarthrose in acht Studien (ca. 18%).

Tab. 1: Einschlusskriterien nach Häufigkeit (detaillierte Informationen in Appendix 1).

Einschlusskriterium	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen zu diagnostischen Kriterien	33 / (75%)
Informationen bezüglich Schmerzen des Knies / der Knie	32 / (73%)
Informationen bezüglich bildgebender Verfahren	31 / (70%)
Informationen bezüglich des Alters der Patienten	19 / (43%)
Informationen bezüglich Anamnese des Patienten	11 / (25%)
Informationen bezüglich der Lateralität der Gonarthrose	9 / (20%)
Informationen bezüglich der Ätiologie der Gonarthrose	8 / (18%)
Informationen bezüglich funktioneller Parameter des Knies / der Knie	6 / (14%)

Einschlusskriterium	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen bezüglich der Behandlung während der Studie	6 / (14%)
Informationen bezüglich der Behandlung vor Studieneinschluss	4 / (9%)
Informationen bezüglich Ergüssen oder Schwellungen des Kniegelenks / der Kniegelenke	3 / (7%)
Informationen bezüglich der Laborparameter des Patienten	3 / (7%)
Informationen über Entzündungszeichen des Kniegelenks / der Kniegelenke	1 / (2%)
Informationen zur körperlichen Aktivität des Patienten	1 / (2%)
Informationen bezüglich der klinischen Untersuchung des Knies / der Knie	1 / (2%)

Baseline-Charakteristika (detaillierte Informationen in Appendix 2)

Es wurden 212 Merkmale bezüglich Baseline-Charakteristika aus den oben genannten 44 Originalstudien im Volltext erfasst und extrahiert.

Diese 212 Merkmale, die sich teilweise nur sehr gering unterscheiden, wurden anschliessend in insgesamt 14 Kategorien eingeteilt. Die Kategorien, die Schmid⁶⁴ in seiner Dissertation erarbeitet hat, wurden - wenn dies möglich war - übernommen und individuell angepasst und ergänzt. Vier Merkmale wurden jeweils zwei Kategorien zugleich zugeteilt, da diese zu beiden Kategorien zuzuordnen waren.

Informationen bezüglich Demographie und Anamnese der Patienten waren in 44 und somit in allen Studien vorhanden. Ebenfalls in allen 44 Studien wurden Informationen bezüglich des Schweregrades klinischer Symptome der Patienten veröffentlicht. Angaben zu bildgebenden Verfahren wurden in 40 Arbeiten (ca. 91%) gemacht. In 39 Studien (ca. 90%) fanden sich Informationen zu den funktionellen Parametern der behandelten Knie der Probanden. Ebenfalls häufig - in insgesamt 25 Studien (ca. 57%) - wurden Angaben zur anatomischen Beschreibung der Kniearthrose der Patienten gemacht.

Tab. 2: Baseline-Charakteristika nach Häufigkeit (detaillierte Informationen in Appendix 2).

Baseline-Charakteristika	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen bezüglich der Demographie und Anamnese des Patienten	44 / (100%)
Informationen bezüglich des Schweregrades klinischer Symptome des Patienten	44 / (100%)
Informationen bezüglich bildgebender Verfahren	40 / (91%)
Informationen bezüglich funktioneller Parameter des Knies / der Knie	39 / (90%)
Anatomische Beschreibung der Arthrose	25 / (57%)
Arthrose Einstufung des Schweregrades erhoben	21 / (48%)
Bewertung der Effizienz der Behandlung durch Patient und Behandler	20 / (45%)
Informationen bezüglich der klinischen Untersuchung des Knies / der Knie	20 / (45%)

Baseline-Charakteristika	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen über Medikamente während der Studie	20 / (45%)
Informationen bezüglich der Behandlung vor Studieneinschluss	11 / (25%)
Informationen bezüglich des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität des Patienten	9 / (20%)
Informationen bezüglich der Laborparameter des Patienten	3 / (7%)
Informationen über Entzündungszeichen des Kniegelenks / der Kniegelenke	2 / (5%)
Psychologische Informationen über den Patienten	1 / (2%)

Ausschlusskriterien (detaillierte Informationen in Appendix 3)

Bei den Ausschlusskriterien fanden sich insgesamt 255 Angaben. 16 Ausschlusskriterien wurden jeweils in 2 Kategorien zugleich eingeteilt, da diese zu beiden Kategorien zuzuordnen waren.

Diese 255 Angaben wurden dann jeweils 25 Kategorien zugeordnet. Am häufigsten erwähnt wurden Informationen bezüglich Behandlungen vor Studieneinschluss. In 33 Studien (ca. 75%) aller einbezogenen Arbeiten wurden Angaben zu diesem Kriterium gemacht. Am zweithäufigsten (in insgesamt 27 Studien d.h. ca. 61%) wurden Informationen bezüglich anderer Erkrankungen als Arthrose im Knie genannt. Mit 24 Studien (ca. 55%) und somit in über der Hälfte aller Studien wurden Angaben bezüglich Komorbiditäten (Krankheiten, kardiovaskulärer Leiden, diabetischer Beschwerden und anderer Gebrechen) gemacht.

Informationen zu chirurgischen Eingriffen an den Knien sind in 20 Studien (ca. 45%) enthalten, gefolgt von 16 Studien (ca. 36%) mit Informationen zu Medikamenten beziehungsweise deren Konsum. In je 13 Studien (ca. 30%) wurden Informationen bezüglich Allergien und der klinischen Untersuchung des Knies / der Knie dokumentiert.

Tab. 3: Ausschlusskriterien nach Häufigkeit (detaillierte Informationen in Appendix 3).

Ausschlusskriterium	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen bezüglich Behandlungen des Knies vor Studieneinschluss	33 / (75%)
Informationen bezüglich anderer Erkrankungen als Arthrose im Knie, oder um dieses herum	27 / (61%)
Informationen bezüglich Komorbiditäten (Krankheiten, kardiovaskulärer Leiden, diabetischer Beschwerden und anderer Gebrechen)	24 / (55%)
Informationen bezüglich chirurgischer Eingriffe	20 / (45%)
Informationen bezüglich Medikamenten beziehungsweise deren Konsum	16 (36%)
Informationen bezüglich Allergien	13 / (30%)
Informationen bezüglich der klinischen Untersuchung des Knies / der Knie [Malalignment der Knie (Genu varus oder Genu valgus); Flexions-Kontraktur im Kniegelenk]	13 / (30%)
Informationen bezüglich Arthrosen oder Schmerzen, welche nicht das Knie betreffen	12 / (27%)

Ausschlusskriterium	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen bezüglich Schwangerschaft und Stillen	11 / (25%)
Informationen bezüglich Ergüssen oder Schwellungen des Kniegelenks / der Kniegelenke	8 / (18%)
Informationen bezüglich der Ätiologie der Gonarthrose	8 / (18%)
Informationen bezüglich bildgebender Verfahren	8 / (18%)
Informationen über Unfälle und Verletzungen vor Studieneinschluss	7 / (16%)
Informationen bezüglich der Laborparameter des Patienten	7 / (16%)
Informationen bezüglich funktioneller Parameter des Knies / der Knie	6 / (14%)
Informationen bezüglich Kontraindikationen zur jeweils geplanten Intervention	6 / (14%)
Informationen bezüglich körperlicher Ertüchtigung respektive des Aufsuchens einer Physiotherapie	5 / (11%)
Informationen bezüglich des Schweregrades der OA des Knies / der Knie	5 / (11%)
Informationen bezüglich Behinderungen und Invalidität	4 / (9%)
Keine Angaben	4 / (9%)
Informationen bezüglich der Compliance des Patienten	2 / (5%)
Informationen bezüglich begleitende Behandlungen der OA des Knies / der Knie	2 / (5%)

Ausschlusskriterium	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen bezüglich Schmerzen des Knies / der Knie	1 / (2%)
Informationen bezüglich der Lateralität der Gonarthrose	1 / (2%)
Informationen bezüglich des Körpergewichtes der Patienten	1 / (2%)

Baseline-Charakteristika mit primärem Outcome Schmerz nach Wildi et al.⁷³

In einer Delphi- Umfrage⁷³ wurde eine Liste der wichtigsten Baseline-Charakteristika erstellt. Insgesamt wurden die Fragebögen von 23 ausgewiesenen international anerkannten Experten ausgefüllt. Die Anzahl der von den Experten aufgelisteten wichtigsten Baseline-Charakteristika war mit 267 Merkmalen sehr gross. Nachdem alle ähnlichen Merkmale zusammengefasst wurden, blieben immer noch 121 übrig. Für den primären Outcome Schmerz wurden die unten in Tabelle 4 aufgeführten 20 Merkmale als die gemäss dem Urteil der Experten wichtigsten ermittelt. Diese wurden von allen Experten im Durchschnitt mit 7 oder mehr Punkten bewertet (0 unwichtig bis 10 sehr wichtig).

In 26 der in dieser Dissertation eingeschlossenen Studien (ca. 59%) des Systematic Reviews war Schmerz der primäre Outcome. In allen 26 Studien (100%) wurden Angaben zum globalen Schmerz (WOMAC, VAS) gemacht. Dies entspricht auch dem Ergebnis der Delphi Umfrage. Hierbei war dieses das einzige Merkmal welches eine statistisch ausreichende Übereinstimmung der Relevanz unter allen Experten erfüllte. Das Alter und das Geschlecht der Patienten wurde bei beinahe allen Studien erwähnt: Insgesamt 25 Studien (ca. 96%) enthielten Angaben zum Alter und zum Geschlecht der Patienten. Am dritthäufigsten (in 21 Studien d.h. ca. 81%) wurden Angaben zu Knieschmerzen unter Belastung gemacht, gefolgt von Schmerzen beim Treppen heruntersteigen und dem Body Mass Index (BMI) der Patienten in jeweils 19 Studien (ca. 73%). Ebenfalls noch in über der Hälfte der Studien waren Informationen zum Ruheschmerz in 18 Studien (ca. 69%) und Informationen zur Zeitdauer seit dem Beginn der Symptome der Knie Arthrose zu finden. In keiner Studie wurden Angaben zu unerträglichem Schmerz, zu Angst und Furcht, zu Depression, zu konstantem oder intermittierendem Schmerz, zum Schmerz in der letzten Woche (variabel oder konstant) oder zu den täglichen Schmerzen in der letzten Woche erwähnt.

Tab. 4: Baseline-Charakteristikum nach Wildi mit Outcome Schmerz nach Häufigkeit.

Baseline-Charakteristika nach Wildi mit Outcome Schmerz	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen zum globalen Knieschmerz (z.B. WOMAC, VAS)	26 / (100%)
Informationen zum Alter der Patienten	25 / (96%)
Informationen zum Geschlecht der Patienten	25 / (96%)
Informationen zu Schmerzen unter Belastung	21 / (81%)
Informationen zu Schmerzen beim Treppen heruntersteigen	19 / (73%)
Informationen zum BMI	19 / (73%)
Informationen zum Ruheschmerz	18 / (69%)
Informationen zur Zeitdauer seit dem Beginn der Symptome der Knie OA	17 / (65%)
Informationen zur täglichen Dosis Schmerzmittel	7 / (27%)
Informationen zum Aktivitätsgrad im täglichen Leben	6 / (23%)
Informationen zur Lebensqualität	6 / (23%)
Informationen zur Funktionalität der Knie	5 / (19%)
Informationen zu Schmerzen oder reduzierte Funktionalität in anderen Gelenken	2 / (8%)
Informationen zum Schmerz nach dem Aufstehen am Morgen	1 / (4%)
Informationen zu unerträglichem Schmerz	0 / (0%)
Informationen zu Angst und Furcht	0 / (0%)
Informationen zu Depression	0 / (0%)

Baseline-Charakteristika nach Wildi mit Outcome Schmerz	Anzahl / ca. Prozent aller Studien
Informationen zu konstantem oder intermittierendem Schmerz	0 / (0%)
Informationen zum Schmerz in der letzten Woche: variabel oder konstant	0 / (0%)
Informationen zu den täglichen Schmerzen in der letzten Woche	0 / (0%)

Diskussion

Aus den in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien des Systematic Reviews⁶² wurden über hundert Einschlusskriterien verwendet, die in 15 Kategorien eingeteilt werden konnten. Hierbei waren die wichtigsten Kategorien: Informationen zu diagnostischen Kriterien, Informationen bezüglich Schmerzen im Kniebereich und bezüglich bildgebender Verfahren. Diese o.g. Kategorien wurden in insgesamt deutlich über zwei Drittel aller eingeschlossenen Studien erwähnt. An vierter Stelle standen Informationen bezüglich des Alters; diese waren in deutlich weniger als der Hälfte der Studien zu finden.

Es wurden bei den Baseline-Charakteristika insgesamt 214 Merkmale in 14 Kategorien zusammengefasst. Diese grosse Zahl an Baseline-Charakteristika für Studien, in denen der Effekt einer Medikamentenklasse untersucht wurde, ist ein Zeichen für einen fehlenden Konsens unter den Autoren. Diese grosse Zahl und der fehlende Konsens der Experten bestätigt die Ergebnisse von Schmid⁶⁴ als auch von Wildi et al.⁷³ Folgende Baseline-Charakteristika wurden am häufigsten in den Studien genannt: Informationen bezüglich Demographie und Anamnese der Patienten, Informationen bezüglich des Schweregrades

klinischer Symptome, Angaben zu bildgebenden Verfahren und Informationen zu funktionellen Parametern der behandelten Knie der Patienten.

Wie bei Schmid⁶⁴ wurden die meisten Angaben bei den Ausschlusskriterien aus den eingeschlossenen Arbeiten extrahiert. Es fanden sich insgesamt über zweihundert Angaben zu den Ausschlusskriterien. Diese wurden ebenfalls in 25 Kategorien eingeteilt. Am häufigsten erwähnt wurden Informationen bezüglich Behandlungen vor Studieneinschluss, gefolgt von Informationen bezüglich anderer Erkrankungen als Arthrose im Knie, Angaben zu Komorbiditäten, Informationen zu chirurgischen Eingriffen der Knie sowie Angaben bezüglich Medikamenten beziehungsweise deren Konsum.

Die von Wildi et al.⁷³ ermittelten wichtigsten Baseline-Charakteristika für Studien mit dem Outcome Schmerz wurden herangezogen, um zu ermitteln, ob überhaupt und in welchem Umfang diese wichtigsten Baseline-Charakteristika in den hier eingeschlossenen Studien berücksichtigt wurden. Angaben zu globalem Schmerz (WOMAC, VAS) waren das einzige Merkmal, welches in allen Studien mit primärem Outcome Schmerz erwähnt wurde. Ebenfalls in vielen Studien wurden Angaben zum Alter und Geschlecht der Patienten aufgeführt, gefolgt von Angaben zu Schmerzen unter Belastung, Schmerzen beim Treppen heruntersteigen, dem Body Mass Index (BMI), Schmerzen in Ruhe, und Informationen zur Zeitdauer seit Beginn der Symptome der Kniearthrose. In keiner Studie wurden Angaben zu Informationen zu unerträglichem Schmerz, zu Angst und Furcht, zu Depression, zu konstantem oder intermittierendem Schmerz, zum Schmerz in der letzten Woche (variabel oder konstant) oder zu den täglichen Schmerzen in der letzten Woche dokumentiert. Die Tatsache, dass selbst bei den gemäss Experten 20 wichtigsten Baseline-Charakteristika nur ein Charakteristikum in allen Studien und sechs in keiner Studie erwähnt wurde, zeigt den fehlenden Konsens unter den Experten. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Wildi

et al.,⁷³ dass die Anzahl der von den Experten geforderten Baseline-Charakteristika deutlich höher ist als diejenigen, welche in den Studien angegeben wurden.

Auffallend ist die Tatsache, dass von den Experten psychische Faktoren wie Angst, Depression und unerträglichem Schmerz als wichtige prognostische Faktoren erwähnt werden, in den Originalarbeiten aber nie auftraten und keine oder nur wenige Angaben dazu gefunden wurden.

Chapple et al.¹⁶ haben in einem Systematic Review die Baseline-Charakteristika zusammengefasst, welche nachweislich zu einer Progression, das heisst einer Verschlechterung der bestehenden Gonarthrose beitragen. Diese Faktoren sind: Genu varus (O-Bein-Stellung), bestehende Arthrose in mehreren Gelenken, das Alter, radiologische bzw. bildgebende Merkmale (z.B. Breite des Gelenkspaltes, Verkleinerung des Gelenkspaltes) und der Body Mass Index (BMI). Diese Faktoren sind in den meisten Studien als Baseline-Charakteristika zu finden und auch sehr einfach in der klinischen Praxis zu erheben. Interessant zu erwähnen ist auch die Tatsache, dass gemäss Chapple et al. sportliche Aktivität nachweislich nicht zu einer Verschlechterung der Gonarthrose führt und das Vorhandensein von Schmerz und einer eingeschränkten Funktionalität des Knies nicht im Zusammenhang mit einer Progression der Krankheit steht.

Neben diesen physikalischen Ursachen spielen aber auch psychische Faktoren eine Rolle. So zeigte Riddle et al.,⁶⁰ dass Patienten, die neben einer Arthrose (z.B. Knie oder Hüfte) noch zusätzlich unter einer Depression litten, eine schnellere Verschlechterung der Krankheit erfahren als Patienten mit einer Arthrose ohne Depression. Inwieweit die Art der Krankheit eine Rolle für die Psyche der Patienten spielt, hat Penninx et al.⁵¹ untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Arthrose deutlich häufiger unter Angst und Depression litten als Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus. Dies deutet darauf hin, dass es durchaus sinnvoll erscheint diese psychischen Faktoren ebenfalls mit in die

Baseline-Charakteristika aufzunehmen, da sie nachweislich einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit haben. Warum diese psychischen Faktoren in keiner der untersuchten Studien zu finden war, lässt sich nicht sagen. In lediglich drei Studien^{1, 22, 69} wurden als Ausschlusskriterium Depression angegeben. Dies deutet darauf hin, dass diesem Merkmal in den untersuchten Studien weder bei den Baseline-Charakteristika noch bei den Ausschlusskriterien eine grössere Bedeutung beigemessen wurde.

Mit den Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie können Randbedingungen geschaffen werden, die verhindern, dass eine grosse Heterogenität der Probanden das Ergebnis negativ beeinträchtigt. Bestimmte Medikamente, Therapien, Nebendiagnosen oder anamnestische Besonderheiten, welche das Ergebnis der Studie wesentlich beeinflussen würden, können gezielt durch das Definieren der Ein- und Ausschlusskriterien herausgefiltert werden.

Innerhalb dieser durch die Ein- und Ausschlusskriterien definierten Randbedingungen können mit den Baseline-Charakteristika bestimmte Patientenkollektive definiert werden, um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Diese Methoden wurden leider in den bisherigen Studien nicht effektiv eingesetzt. Dies lässt sich an Hand der enormen Vielfalt von Ein- und Ausschlusskriterien sowie Baseline-Charakteristika erkennen. Der Leser einer Studie sollte mit einem kurzen Blick auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Baseline-Charakteristika erkennen ob diese Studie für ihn relevant ist oder nicht. Für diejenigen, welche die Studie für einen Systematic Review bzw. für eine Metaanalyse benutzen wollen, ist es ebenfalls wichtig zu erkennen, ob die Studie zu den übrigen Studien passt und ob der Patientenpool der einbezogenen Studien weitestgehend homogen ist. Denn nur so ist das Zusammenfassen der Vielzahl der Ergebnisse zu einem einzigen Ergebnis gerechtfertigt und die Metaanalyse valide.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es wichtig ist verstärkt auf einen Konsens über die relevanten Baseline-Charakteristika auf der Ebene der Experten und Fachgesellschaften

hinzuarbeiten. Die grosse Diskrepanz zwischen den von den Experten erwünschten Angaben nach Wildi et al.⁷³ und denen, welche in den Studien angegeben wurden, deutet ebenfalls auf einen Handlungsbedarf hin. Als ersten Schritt sollten sich die Experten und Fachgesellschaften auf ein Set von verbindlichen Baseline-Charakteristika einigen. Diese sollten dann für die Autoren zukünftiger Studien als Leitfaden dienen. Dies würde auch den Verfassern von Systematic Reviews und Metaanalysen die Möglichkeit bieten, gezielt Studien nach Baseline-Charakteristika auszuwählen. Somit ließe sich die Aussagekraft und vor allem die Präzision der Ergebnisse erhöhen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation können nicht auf andere Gebiete oder andere Systematic Reviews verallgemeinert werden, da in der Dissertation nur ein Systematic Review in die Analysen eingeschlossen wurde.

Die Experten und Fachgesellschaften sind nun gefordert, in Fachsitzungen diesen Konsens zu erarbeiten und in Form einer Richtlinie zu veröffentlichen. Diese könnte dann den Autoren zukünftiger Studien als Leitfaden dienen.

Referenzen

- 1 M. E. Adams, M. H. Atkinson, A. J. Lussier, J. I. Schulz, K. A. Siminovitch, J. P. Wade, and M. Zimmer, 'The Role of Viscosupplementation with Hylan G-F 20 (Synvisc) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Canadian Multicenter Trial Comparing Hylan G-F 20 Alone, Hylan G-F 20 with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and NSAIDs Alone', *Osteoarthritis Cartilage*, 3 (1995), 213-25.
- 2 R. D. Altman, and R. Moskowitz, 'Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan) in the Treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Clinical Trial. Hyalgan Study Group', *Journal of rheumatology*, 25 (1998), 2203-12.
- 3 R. Altman, C. Akemark, A. Beaulieu, and T. Schnitzer, 'Efficacy and Safety of a Single Intra-Articular Injection of Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid (Nasha) in Patients with Osteoarthritis of the Knee', *Osteoarthritis and cartilage*, 12 (2004), 642-49.
- 4 R. Altman, J. Rosen, D. Bloch, H. Hatoum, and P. Korner, 'A Double-Blind, Randomized, Saline-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Euflexxa for Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee, with an Open-Label Safety Extension (the Flexx Trial)', *Seminars in arthritis and rheumatism*, 39 (2009), 1-9.
- 5 F. Ardiç, D. Bolulu, O. Topuz, and S. Cubukçu, 'Efficacy of Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections in Knee Osteoarthritis.', *Ann Rheum Dis.*, 60 (Suppl 1) (2001), 232.
- 6 T. Atay, A. Aslan, M. Baydar, B. Ceylan, B. Baykal, and V. Kirdemir, 'The Efficacy of Low- and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Applications after Arthroscopic Debridement in Patients with Osteoarthritis of the Knee', *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, 42 (2008), 228-33.
- 7 A. W. A. Baltzer, C. Moser, S. A. Jansen, and R. Krauspe, 'Autologous Conditioned Serum (Orthokine) Is an Effective Treatment for Knee Osteoarthritis', *Osteoarthritis and cartilage*, 17 (2009), 152-60.
- 8 H. S. Baraf, V. Strand, H. Hosokawa, O. Akahane, S. Lim, and M. Yaguchi, 'Effectiveness and Safety of a Single Intraarticular Injection of Gel-200, a New Cross-

- Linked Formulation of Hyaluronic Acid in the Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee.', *Osteoarthritis and cartilage*, 17 (Suppl 1) (2009), 174.
- 9 M. Bayramoğlu, M. Karataş, and et al., 'Comparison of Two Different Viscosupplements in Knee Osteoarthritis - a Pilot Study', *Clinical rheumatology*, 22 (2003), 118-22.
 - 10 Genzyme Biomaterials, 'Confidentially Obtained Report', Cambridge MA: Genzyme Biomaterials, (2005).
 - 11 F. J. Blanco, J. L. Fernandez-Sueiro, Pinto-Tasende J. A., J. C. Fernandez-Lopez, M. Ramallal, A. Freire, and et al., 'Intra-Articular Hyaluronan Treatment of Patients with Knee Osteoarthritis Waiting for Replacement Surgery', *Open Arthritis J*, 1 (2008), 1-7.
 - 12 A. Bragantini, 'Controlled Single-Blind Trial of Intra-Articularly Injected Hyaluronic Acid (Hyalgan®) in Osteo-Arthritis of the Knee', *Clinical trials journal*, 24 (1987), 333-40.
 - 13 N. Bunyaratavej, K. M. Chan, and N. Subramanian, 'Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee with Hyaluronic Acid. Results of a Multicenter Asian Study', *J Med Assoc Thai*, 84 (Suppl 2) (2001), 576-81.
 - 14 M. A. Caracuel, M. C. Munoz-Villanueva, A. Escudero, R. Veroz, G. Frias, J. Vacas, and et al., 'Effects of Joint Lavage and Hyaluronic Acid Infiltration in Patients with Osteoarthritis of the Knee', *Ann Rheum Dis.*, 60 (Suppl) (2001), 236.
 - 15 M. Carrabba, 'The Safety and Efficacy of Different Dose Schedules of Hyaluronic Acid in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee with Joint Effusion', *European journal of rheumatology and inflammation*, 15 (1995), 25-31.
 - 16 C. M. Chapple, H. Nicholson, G. D. Baxter, and J. H. Abbott, 'Patient Characteristics That Predict Progression of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Prognostic Studies', *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 (2011), 1115-25.
 - 17 X. Chevalier, J. Jerosch, P. Goupille, N. van Dijk, F. P. Luyten, D. L. Scott, F. Bailleul, and K. Pavelka, 'Single, Intra-Articular Treatment with 6 ml Hyalan G-F 20 in Patients

- with Symptomatic Primary Osteoarthritis of the Knee: A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo Controlled Trial', *Annals of the rheumatic diseases*, 69 (2010), 113-19.
- 18 M. A. Cohen, J. B. Shiroky, M. L. Ballachey, C. Neville, and J. M. Esdaile, 'Double-Blind Randomized Trial of Intra-Articular (I/A) Hyaluronate in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee.', *Arthritis & rheumatism*, 37 (Suppl 6) (1994).
 - 19 Seikagaku Corporation, 'Summary of Safety and Effectiveness Data: Sodium Hyaluronate', *ed. by U.S. Food and Drug Administration* (2001).
 - 20 E. M. Corrado, 'The Effects of Intra-Articular Administration of Hyaluronic Acid on Osteoarthritis of the Knee: A Clinical Study with Immunological and Biochemical Evaluations', *European journal of rheumatology and inflammation*, 15 (1995), 47-56.
 - 21 P. Creamer, M. Sharif, and et al., 'Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis of the Knee: An Investigation into Mechanisms of Action', *Osteoarthritis and cartilage*, 2 (1994), 133-40.
 - 22 D. Cubukçu, F. Ardiç, N. Karabulut, and O. Topuz, 'Hylan G-F 20 Efficacy on Articular Cartilage Quality in Patients with Knee Osteoarthritis: Clinical and MRI Assessment', *Clinical rheumatology*, 24 (2005), 336-41.
 - 23 R. Day, P. Brooks, P. Conaghan, and M. Petersen, 'A Double Blind, Randomized, Multicenter, Parallel Group Study of the Effectiveness and Tolerance of Intraarticular Hyaluronan in Osteoarthritis of the Knee', *Journal of rheumatology*, 31 (2004), 775-82.
 - 24 D. J. Dickson, 'A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Hylan G-F 20 against Diclofenac in Knee Osteoarthritis', *Journal of clinical research*, 4 (2001), 41-52.
 - 25 D. Diracoglu, M. Vural, A. Baskent, F. Dikici, and C. Aksoy, 'The Effect of Viscosupplementation on Neuromuscular Control of the Knee in Patients with Osteoarthritis', *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 22 (2009), 1-9.

- 26 A. S. Dixon, R. K. Jacoby, H. Berry, and E. B. Hamilton, 'Clinical Trial of Intra-Articular Injection of Sodium Hyaluronate in Patients with Osteoarthritis of the Knee', *Curr Med Res Opin*, 11 (1988), 205-13.
- 27 M. Dougados, M. Nguyen, V. Listrat, and B. Amor, 'High Molecular Weight Sodium Hyaluronate (Hyalectin) in Osteoarthritis of the Knee: A 1 Year Placebo-Controlled Trial', *Osteoarthritis Cartilage*, 1 (1993), 97-103.
- 28 M. Ghirardini, 'Hyaluronic Acid Extract and Orgotein, Separately or Combined, in the Treatment of Synovitic Gonarthrosis', *Reumatismo*, 42 (1990), 132.
- 29 G. Grecomoro, U. Martorana, and C. Di Marco, 'Intra-Articular Treatment with Sodium Hyaluronate in Gonarthrosis: A Controlled Clinical Trial Versus Placebo', *Pharmatherapeutica*, 5 (1987), 137-41.
- 30 M. Guler, B. Kuran, D. Parlar, M. Guler, H. Sagalm, S. Yapici, and et al., 'Clinical Trial of Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acidmin Patients with Osteoarthritis of the Knee', in *X National Rheumatology Congress* (Pamukkale-Denizli, Turkey: 1996).
- 31 E. B. Henderson, E. C. Smith, F. Pegley, and D. R. Blake, 'Intra-Articular Injections of 750 kD Hyaluronan in the Treatment of Osteoarthritis: A Randomised Single Centre Double-Blind Placebo-Controlled Trial of 91 Patients Demonstrating Lack of Efficacy', *Annals of the rheumatic diseases*, 53 (1994), 529-34.
- 32 N. Heybeli, M. Doral, O. Atay, G. Leblebicioğlu, and A. Uzümcügil, 'Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injections after Arthroscopic Debridement for Osteoarthritis of the Knee: A Prospective, Randomized, Controlled Study', *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, 42 (2008), 221-27.
- 33 S. Hizmetli, S. Kocagil, E. Kaptanoglu, H. Elden, and V. Nacitarhan, 'The Efficacy and Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis of the Knee; a Prospective, Double-Blind Trial', in *3rd Annual European Congress of Rheumatology* (Stockholm Sweden: 2002).

- 34 M. H. Huang, R. C. Yang, C. L. Lee, T.-W. Chen, and M. C. Wang, 'Preliminary Results of Integrated Therapy for Patients with Knee Osteoarthritis', *Arthritis & rheumatism*, 53 (2005), 812-20.
- 35 T. L. Huang, C. C. Chang, C. H. Lee, S. C. Chen, C. H. Lai, and C. L. Tsai, 'Intra-Articular Injections of Sodium Hyaluronate (Hyalgan ® in Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial in the Asian Population', *BMC Musculoskelet Disord*, 12 (2011), 221.
- 36 E. C. Huskisson, and S. Donnelly, 'Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee', *Rheumatology*, 38 (1999), 602-07.
- 37 A. Jørgensen, K. Stengaard Pedersen, O. Simonsen, M. Pfeiffer Jensen, Ch. Eriksen, H. Bliddal, and et al., 'Intra-Articular Hyaluronan Is without Clinical Effect in Knee Osteoarthritis: A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of 337 Patients Followed for 1 Year', *Annals of the rheumatic diseases*, 69 (2010), 1097-102.
- 38 R. W. Jubb, S. Piva, L. Beinat, J. Dacre, and P. Gishen, 'A One-Year, Randomised, Placebo (Saline) Controlled Clinical Trial of 500-730 kD Sodium Hyaluronate (Hyalgan) on the Radiological Change in Osteoarthritis of the Knee', *International journal of clinical practice*, 57 (2003), 467-74.
- 39 A. Kahan, 'Prospective Randomized Study Comparing the Medicoeconomic Benefits of Hylan GF-20 vs. Conventional Treatment in Knee Osteoarthritis', *Joint bone spine*, 70 (2003), 276-81.
- 40 S. Kalay, 'The Effectiveness of Intra-Articular Hyaluronic Acid Treatment in Primary Gonarthrosis', *Ankara Turkey: Ministry of Health Republic of Turkey*, (1997).
- 41 J. Karlsson, L. S. Sjögren, and L. S. Lohmander, 'Comparison of Two Hyaluronan Drugs and Placebo in Patients with Knee Osteoarthritis. A Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel-Design Multicentre Study', *Rheumatology*, 41 (2002), 1240-48.

- 42 W. Kosuwon, W. Sirichatiwappe, T. Visanuyotin, P. Jeeravipoolvarn, and W. Laupattarakasem, 'An Efficacy Study on Cartilage Volume by MRI Findings in Patients with Knee Osteoarthritis between 25 mg of Sodium Hyaluronate (2.5 ml) to Placebo', *Ann Rheum Dis.*, 69 (Suppl 3) (2010), 267.
- 43 N. Kotevoglu, P. Iyibozkurt, O. Hiz, H. Toktas, and B. Kuran, 'A Prospective Randomised Controlled Clinical Trial Comparing the Efficacy of Different Molecular Weight Hyaluronan Solutions in the Treatment of Knee Osteoarthritis', *Rheumatology international*, 26 (2006), 325-30.
- 44 E. Kul Panza, and N. Berker, 'Is Hyaluronate Sodium Effective in the Management of Knee Osteoarthritis? A Placebo-Controlled Double-Blind Study', *Minerva medica*, 101 (2010), 63-72.
- 45 V. Listrat, X. Ayral, F. Patarnello, J. P. Bonvarlet, J. Simonnet, B. Amor, and M. Dougados, 'Arthroscopic Evaluation of Potential Structure Modifying Activity of Hyaluronan (Hyalgan) in Osteoarthritis of the Knee', *Osteoarthritis and cartilage*, 5 (1997), 153-60.
- 46 L. S. Lohmander, N. Dalén, G. Englund, M. Hämäläinen, E. M. Jensen, K. Karlsson, M. Odensten, L. Ryd, I. Sernbo, O. Suomalainen, and A. Tegnander, 'Intra-Articular Hyaluronan Injections in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Multicentre Trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group', *Annals of the rheumatic diseases*, 55 (1996), 424-31.
- 47 C. Lundsgaard, N. Dufour, E. Fallentin, P. Winkel, and C. Gluud, 'Intra-Articular Sodium Hyaluronate 2 ml Versus Physiological Saline 20 ml Versus Physiological Saline 2 ml for Painful Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial', *Scandinavian journal of rheumatology*, 37 (2008), 142-50.
- 48 O. Miltner, 'Efficacy of Intraarticular Hyaluronic Acid in Patients with Osteoarthritis - a Prospective Clinical Trial', *Osteoarthritis and cartilage*, 10 (2002), 680-86.
- 49 L. W. Moreland, W. J. Arnold, A. Saway, C. Savory, and D. Sikes, 'Efficacy and Safety of Intra-Articular Hylan G-F 20 (Synvisc). A Viscoelastic Derivative of Hyaluronan, in

- Patients with Osteoarthritis of the Knee.', *Arthritis & rheumatism*, 36 (Suppl 9) (1993), 165.
- 50 D. Neustadt, J. Caldwell, M. Bell, J. Wade, and J. Gimbel, 'Clinical Effects of Intraarticular Injection of High Molecular Weight Hyaluronan (Orthovisc) in Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial', *Journal of rheumatology*, 32 (2005), 1928-36.
 - 51 B. W. Penninx, A. T. Beekman, J. Ormel, D. M. Kriegsman, A. J. Boeke, J. T. van Eijk, and D. J. Deeg, 'Psychological Status among Elderly People with Chronic Diseases: Does Type of Disease Play a Part?', *Journal of psychosomatic research*, 40 (1996), 521-34.
 - 52 R. J. Petrella, J. E. Decaria, D. Wolfe, B. Chesworth, S. Shapiro, and M. Montero-Odasso, 'The Effect of Hyaluronic Acid on Gait in Knee Osteoarthritis Patients: Preliminary Results for a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study', *Ann Rheum Dis.*, 68 (Suppl 3) (2009), 479.
 - 53 R. Petrella, 'Effects of Hyaluronate Sodium on Pain and Physical Functioning in Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial', *Archives of internal medicine*, 162 (2002), 292-98.
 - 54 R. Petrella, A. Coglianò, and J. Decaria, 'Combining Two Hyaluronic Acids in Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial', *Clinical rheumatology*, 27 (2008), 975-81.
 - 55 R. Petrella, and M. Petrella, 'A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Intraarticular Hyaluronic Acid for Osteoarthritis of the Knee', *Journal of rheumatology*, 33 (2006), 951-56.
 - 56 J. G. Peyron, and E. A. Balazs, 'Preliminary Clinical Assessment of Na-Hyaluronate Injection into Human Arthritic Joints', *Pathol Biol (Paris)*, 22 (1974), 731.
 - 57 T. Pham, A. Le Henanff, Ph Ravaud, P. Dieppe, L. Paolozzi, and M. Dougados, 'Evaluation of the Symptomatic and Structural Efficacy of a New Hyaluronic Acid Compound, Nrd101, in Comparison with Diacerein and Placebo in a 1 Year

- Randomised Controlled Study in Symptomatic Knee Osteoarthritis', *Annals of the rheumatic diseases*, 63 (2004), 1611-17.
- 58 W. Puhl, A. Bernau, H. Greiling, W. Kopcke, W. Pforringer, K. J. Steck, J. Zacher, and H. P. Scharf, 'Intra-Articular Sodium Hyaluronate in Osteoarthritis of the Knee: A Multicenter, Double-Blind Study', *Osteoarthritis Cartilage*, 1 (1993), 233-41.
 - 59 J. P. Raynauld, 'A Prospective, Randomized, Pragmatic, Health Outcomes Trial Evaluating the Incorporation of Hylan G-F 20 into the Treatment Paradigm for Patients with Knee Osteoarthritis (Part 1 of 2): Clinical Results', *Osteoarthritis and cartilage*, 10 (2002), 506-17.
 - 60 D. L. Riddle, X. Kong, and G. K. Fitzgerald, 'Psychological Health Impact on 2-Year Changes in Pain and Function in Persons with Knee Pain: Data from the Osteoarthritis Initiative', *Osteoarthritis and cartilage*, 19 (2011), 1095-101.
 - 61 I. J. Russell, J. E. Michalek, V. A. Lawrence, J. A. Lessard, B. T. Biggs, and G. S. May, 'A Randomized, Placebo (PL) and No-Intervention (NI) Controlled, Trial of Intra-Articular (IA) 1% Sodium Hyaluronate (Ha) in the Treatment of the Knee Osteoarthritis (OA)', *Arthritis & rheumatism*, 35 (Suppl) (1992), 132.
 - 62 A. W. Rutjes, P. Juni, B. R. da Costa, S. Trelle, E. Nuesch, and S. Reichenbach, 'Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Ann Intern Med*, 157 (2012), 180-91.
 - 63 D. Scale, 'Viscosupplementation of Osteoarthritic Knees with Hylan: A Treatment Schedule Study', *Current therapeutic research*, 55 (1994), 220-32.
 - 64 M. G. Schmid, 'Charakterisierung von Patienten mit Gonarthrose in klinischen Studien', Dissertation, Universität Zürich, (2013).
 - 65 U. Schneider, O. Miltner, J. Graf, M. Thomsen, and F. U. Niethard, 'Mechanism of Action of Hyaluronic Acid in Gonarthrosis of Both Knee Joints in a Right/Left Comparison. Study with Dynamometry, Oxygen Partial Pressure, Temperature and Lequesne Score', *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 135 (1997), 341-47.

- 66 M. Sezgin, A. Demirel, C. Karaca, O. Ortancil, G. Ulkar, A. Kanik, et al., 'Does Hyaluronan Affect Inflammatory Cytokines in Knee Osteoarthritis?', *Rheumatology international*, 25 (2005), 264-69.
- 67 K. Shichikawa, M. Igarashi, S. Sugawara, and Y. Iwasaki, 'Clinical Evaluation of High Molecular Weight Sodium Hyaluronate (Sph) on Osteoarthritis of the Knee - a Multi-Center Well Controlled Comparative Study', *Jpn J Clin Pharmacol Therapeut*, 14 (1983), 545-58.
- 68 K. Shichikawa, A. Maeda, and N. Ogawa, 'Clinical Evaluation of Sodium Hyaluronate in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee', *Ryumachi*, 23 (1983), 280-90.
- 69 S. Tetik, K. Ones, and C. Tetik, 'Efficacy of Intra-Articular Hylan G-F 20 on Osteoarthritis of the Knee', *The Pain Clinic*, 15 (2003), 459-66.
- 70 Anika Therapeutics, 'Confidentially Obtained Report', Bedford MA: Anika Therapeutics, (2000).
- 71 Anika Therapeutics, 'Confidentially Obtained Report', Bedford MA: Anika Therapeutics, (2001).
- 72 C. L. Tsai, C. C. Chang, S. C. Chen, L. Beinat, and S. Piva, 'Treatment of Knee Osteoarthritis in Asian Population with an Intra-Articular Hyaluronan of MW 500-730 kD', *Osteoarthritis and cartilage*, 11 (Suppl A) (2003), 119.
- 73 L. M. Wildi, A. Hensel, M. Wertli, B. A. Michel, J. Steurer, 'Relevant Baseline Characteristics for Describing Patients with Knee Osteoarthritis: Results from a Delphi Survey', submitted, (2013).
- 74 M. Wobig, A. Dickhut, R. Maier, and G. Vetter, 'Viscosupplementation with Hylan G-F 20: A 26-Week Controlled Trial of Efficacy and Safety in the Osteoarthritic Knee', *Clinical therapeutics*, 20 (1998), 410-23.
- 75 H. B. Wu, 'Evaluation on the Effects of Hyaluronan Combined with Different Dosages of Celecoxib for Relieving Pain and Ankylosis Induced by Knee Osteoarthritis', *Zhongguo Linchuang Kangfu*, 8 (2004), 5491-93.

- 76 Nikolaus Wülker, Torsten Kluba, Stefan Rehart, Patrik Reize, Bernd Roetman, and Maximilian Rudert, *Taschenlehrbuch Orthopädie Und Unfallchirurgie*. Vol. 2 Thieme Verlagsgruppe, (2010).

Appendix

Appendix 1 Einschlusskriterien (ausführliche Version, Exzerpte wurden in Originalsprache belassen)

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
Information about the age of the patients	Age	19
Information about diagnostic criteria of the patients	OA of the knee according to clinical and radiological findings (Grade II-III on Kellgren and Lawrence scale)	33
	Idiopathic OA of the knee defined by x-ray and clinical criteria	
	Symptomatic, radiologically verified knee OA (Ahlbäck stage I-II)	
	Radiological evidence of OA in knee	
	Bestehende radiologisch gesicherte OA in beiden Knien, Grad II oder III Kellgren und Lawrence	
	Chronic primary OA of Larsen radiographic grade I to III	
	Radiologically verified OA I or II (Ahlbäck) no more than 6 months prior to inclusion	
	Unilateral knee OA Grade 1 to 3 on x-Ray (Altman)	
	Primary OA defined by x-Ray in study knee	
	Radiological evidence of OA in knee Altman Grade 1 to 3	
	Femoro-tibial localisation of OA meeting ACR criteria	
	Radiographic evidence of Altman Grade 1 to 3 medial compartment OA	
	Primary OA defined by American College of Rheumatology	
Information about the laterality of the knee OA	Unilateral knee OA	9
	Bilateral knee OA	
Information about inflammatory signs of the knee joint	No joint inflammation	1

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
Information about effusion or swelling of the knee joint	Presence of knee effusion	3
	Presence of effusion in painful and swollen knee	
	Presence of synovial effusions in both knees	
Information about imaging	Femoro-tibial localisation of OA	31
	X-ray evidence of OA (joints space narrowing plus sclerosis or osteophytosis)	
	Kellgren-Lawrence Grade 1 or 2, 3 in no more than two compartments and not in patellofemoral compartment	
	Symptomatic, radiologically verified knee OA (Ahlbäck stage I-II)	
	Radiological grade < IV (Kellgren and Lawrence)	
	Chondropathy of medial compartment defined by the presence of chondropathy at least grade II according classification proposed by Beguin and Locker observed on < 10% of evaluated surface	
	Bestehende radiologisch gesicherte OA in beiden Knien, Grad II oder III Kellgren und Lawrence	
	X- ray of knee showing >1 osteophyte and Kellgren-Lawrence grade 2 or 3	
	Chronic primary OA of Larsen radiographic grade I to III	
	Kellgren and Lawrence grade II or III	
	Radiologically verified OA I or II (Ahlbäck) no more than 6 months prior to inclusion	
	Kellgren-Lawrence Grade II - III bilaterally	
	Unilateral knee OA Grade 1 to 3 on x-Ray (Altman)	
	Primary OA defined by x-Ray in study knee	
	Presence of definite osteophytes in medial and or lateral compartment	
	Radiographic involvement of the medial tibio-femoral compartment with Gr. II or III K-L	
	Femoro-tibial localisation of OA meeting ACR	

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	criteria	
	Evidence of femorotibial osteophytes and or joint space narrowing based on radiographs during previous 6 months	
	Bilateral knee OA (Altman grade II)	
	Kellgren-Lawrence Grade I, II or III of target knee	
	Medial JSW > 2 mm	
	Kellgren and Lawrence grade II, III or IV	
	Kellgren-Lawrence > = IV	
	Kellgren-Lawrence Grade II - III of target knee	
	Kellgren-Lawrence II-III	
	Radiographic evidence not older than 3 months of OA in medial and or lateral tibiofemoral compartment (one or more osteophytes)	
	OA predominant in tibio-femoral compartment	
Information about the etiology of the knee OA	Primary/Idiopathic OA	8
Information about the treatment before randomization	Information about the treatment before randomization	4
	No prior IA HA within 1 y and no IA injections incl. Corticosteroids for preceding 3 months	
	At least 2 courses of NSAID therapy at least 10 d long within last 3 months and or symptomatic slow acting drug continuously during last 2 months	
	Surgery at least 3 months ago	
Information about treatment during the study	Tolerance of NSAID treatment for at least 30 d with no significant side effects	6
	Absence of contraindication of arthroscopy	
	Patients willing to discontinue their current OA treatment for the study duration starting one week before (IA injections, oral corticosteroids, NSAID, nutraceuticals, complementary and herbal therapies, occlusive dressings, physiotherapy, orthopedic devices)	

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	No NSAIDs	
	Rescue medication only acetaminophen	
	Discontinue all Analgetics and NSAIDs	
Information about functional parameters of the knee	Morning stiffness no longer than 30 min	6
	Crepitus on active motion	
	Tenderness of the bony margins	
	Algofunctional score of 4 or greater (Lesquesne index)	
	Lesquesne algofunctional Index at least 10 points	
	Difference in Lesquesne score between left and right knee less than 2 points in total	
	Crepitus or morning stiffness < 30 min	
Information about the physical exam result of the knee	Normal physical examination	1
Information about the severity of knee pain	Gonarthrosis with pain and limitation of joint function and of unaided walking	32
	Pain > 40 mm on 100 mm VAS	
	Use-related pain in both knees	
	Pain at time of recruitment in at least one knee defined by a minimum of 30 mm on a 100mm VAS during the 2 w prestudy assessment period by at least one of this activities:Pain in the morning, Pain in the evening, Pain on rising from chair, Pain on climbing stairs, Pain on nominated activity	
	Score of > 50mm on 100mm VAS for pain on motion with weight-bearing	
	Pain on movement > 40 on 100 mm VAS	
	Knee pain on day of examination score > 10mm on a 100mm VAS	
	Schmerzen mit Score mind. 4 auf Schmerzskala bis 10(VAS)	
	Knee pain severity > 20mm for 50 foot walk on 100 mm VAS	

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Pain > 20 mm on >1 items of WOMAC pain subscale Moderate or marked pain on 6 point scale (none, slight, mild, moderate, marked, severe) Must have daily pain on activity and persistent pain despite use of other anti-inflammatory or analgesic treatments Severe pain on walking Weight-bearing pain 40mm on 100mm VAS Weight bearing pain min. 40 mm on 100 mm VAS bilaterally Pain at rest > 30 mm on VAS Pain and or difficulties in daily activities due to knee OA Total pain > 175 mm on 500 mm WOMAC pain scale despite actaminophen or NSAID treatment Pain on walking > 40 on 100mm VAS Knee pain > 40 mm on 100 mm VAS WOMAC Pain Likert scale 0-20 min. 7 max. 15 Knee pain (walking, standing and or in motion of at least 3 months duration) Symptomatic primary painful medial femorotibial knee OA daily pain >30mm on 100 mm VAS in previous month WOMAC pain score between 200mm and 400mm in target knee and max. 150mm in contralateral knee WOMAC pain score >15 Pain at rest > 45mm on 100 mm VAS WOMAC A (Subscale Pain) > 150 mm despite analgesics and NSAIDs Knee pain > 40 mm on 100 mm VAS for more than 15 d in last month VAS 41-90 on 100 mm after 50 foot walk	

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Daily knee pain >20mm on 100mm VAS that did not respond to analgesics	
	VAS pain >50 (0-100)	
	>50 mm pain on motion on 100 mm VAS in both knees	
	Contralateral knee VAS < 40 on 100 mm after 50 foot walk	
	Pain despite conservative treatments	
	WOMAC A (Subscale Pain while walking on flat surface) score 2 or 3 (on 0-4)	
	WOMAC A (total pain) 1.5-3.5 score	
	VAS > 40mm on 100mm VAS on a 50 foot walk test	
	Active disease (pain and disability) justifying local therapy (lavage) at entry	
Information about clinical history	Suffering from symptomatic OA in one or both knees	11
	Clinical history of OA in knee	
	Physician determination of rheumatoid disease	
	Clinical history of OA in knee for over 6 months	
	Beschwerden seit mind. 1 Jahr	
	Knee pain for > 1 y	
	Consistent pain for > 3 months	
	Symptomatic gonarthrosis for min. of 12 months	
	Significant knee pain for majority of preceding 3 months	
	Knee pain persisting for more than 1 y	
	Acute disease or trauma leading to secondary OA must have occurred at least 5 years before study entry	
Physical activity	Using the joint actively on daily basis	1
Labor parameters	Rheumatoid factor titer <1:160	3

Inclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding inclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Erythrocyte sedimentation rate < 40	
	Rheumatoid factor of < 1: 160	
	CRP in normal range	
	Erythrocyte sedimentation rate <30mm/h	

Appendix 2 Baseline-Charakteristika (ausführliche Version, Exzerpte wurden in Originalsprache belassen)

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
Information about demographics and history 44	Age	44
	Gender	44
	Height	16
	Weight	18
	Body mass index (BMI)	18
	Osteoarthritis in other joints than the knee	20
	Unilateral/bilateral OA of the knee	23
	Effusion present in treated knee	12
	X-Ray Grades	25
	Radiographic joint space narrowing	4
	Joint space width (medial, lateral)	4
	Use of assistive devices	1
	Mean time since OA diagnosis	1
	Chronic diseases (Hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus)	1
	Femorotibial OA only	1
	Femorotibial and patellofemoral OA	1
	Symptomatic OA in hip or contralateral knee that responded to paracetamol and did not require further therapy	1
	Medial or lateral tibiofemoral compartment with most severe OA	1
	Additional private health insurance	1
	Smokers	1
	Drinking habits	1
	Activity level	1
	Hip-knee-angle (HKA)	1
Information about the severity of clinical	ACR criteria mentioned?	23

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
symptoms of the patient 44	WOMAC pain score	22
	Pain 100 mm VAS WOMAC subscale	2
	WOMAC pain subgroups (pain on walking,climbing stairs, at night,on sitting, and lying down, on standing)	1
	WOMAC A1 walking pain	1
	Lequesne Index pain or discomfort	16
	Time to recurrence (time from start of improvement until recurrence of LFI)	1
	Unilateral/Bilateral Knee OA mentioned?	21
	Duration of pain/symptoms mentioned?	27
	Crepitation	1
	Medial/lateral joint tenderness 100 mm VAS	1
	Joint tenderness and swelling on 4 point nominale scale	1
	Tenderness on palpation	1
	Quadriceps circumference	1
	Midpatellar knee circumference in mm	2
	Synovialer O2 Partialdruck	1
	Intraartikuläre Temperatur	1
	Volume of joint effusion	4
	Effusion in treated knee mentioned?	15
	Joint effusion	6
	Pain at rest (present/absent)	1
	Seated rest pain 100 mm VAS	1
	Pain at rest 100 mm VAS	15
	Spontaneous pain 10 cm VAS	3
	Night pain (present/absent)	1

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
	Pain at night 100 mm VAS	6
	Pain at rest severe to moderate	1
	Pain in the morning 100 mm VAS	1
	Pain in the evening 100 mm VAS	1
	Knee pain mentioned?	40
	Knee pain 6 point categorial scale	1
	Maximum pain 100 mm VAS	1
	Global pain 100 mm VAS	1
	Pain 100 mm VAS	2
	Pain in general 100 mm VAS	3
	Use-related pain 100 mm VAS	1
	Pain on self paced walking test 100 mm VAS	1
	Self paced 40 m walking pain 100 mm VAS	1
	Pain on movement 100 mm VAS	4
	Pain on walking 100 mm VAS	5
	Activity pain 100 mm VAS	1
	VAS (10 cm) pain on motion	1
	Pain when start walking severe to moderate	1
	Pain when walking 1 none to 5 severe	2
	Likert motion	1
	Pain during a 50 foot walk 100 mm VAS	3
	Pain 50 m foot walk 100 mm VAS	3
	Pain on 50 foot walk test 100 mm VAS	3
	Pain on nominated activity 100 mm VAS	1
	Pain during a 50 m walk 100 mm VAS	1
	Pain under load severe to moderate	2
	Likert loading	3

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
	Pain under load 1 none to 5 severe	3
	Belastungsschmerz 100 mm VAS	2
	Pain on standing 100 mm VAS	2
	Weight bearing pain 100mm VAS	4
	Weight bearing pain 100 mm VAS (patient assessed)	2
	Weight bearing pain 100 mm VAS patient a. evaluator assessed	2
	Pain on motion with weight bearing 100 mm VAS	1
	Pain after exercise 100 mm VAS	1
	Pain on climbing stairs 100 mm VAS	1
	Pain on self paced stepping test	1
	Pain on stepping 100 mm VAS	1
	Pain on rising from chair 100 mm VAS	1
	Pain on passive movement 100 mm VAS	1
	Pain on touch none 1 to severe 5	1
	Pain on horizontal pressure 100 mm VAS	1
	Pain on vertical pressure 100 mm VAS	1
	Global assessment of knee pain (patient and observer) 6 point categorial scale	1
	Patients global assessment of OA in knee	1
	Patients global assessment of OA in other joints	1
	Patients global assessment of disease activity 100 mm VAS	1
	Patients overall assesement of arthritic pain 100 mm VAS	1
	Percentage of painful days during previous month 100 mm VAS	1
	Nummber of days on which analgesics or NSAIDs had been used	1

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
	Pain severity	41
Information about the physical exam result 20	WOMAC stiffness score	1
	Clinical examination score 1-4 for (pain at rest, pain on movement, cerpitation, effusion, knee flexion/extension)	1
	Clinical examination score	1
	Clinical knee exam score	1
OA assessment score 21	Clinical severity score	1
	Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS)	1
	Response according to the Osteoarthritis Research Society International (OARSI)	3
	WOMAC total score	19
	Lequesne total index	1
Information about functional parameters of the knee 39	WOMAC function score	21
	WOMAC stiffness score	3
	Knee function score (Lysholm score)	1
	Lequesne's funktional index (Algofunctional index)	17
	Lequesne's funktional index (Algofunctional index)	1
	Morning stiffness a. inactivity stiffness (in minutes)	2
	Duration of early morning stiffness	3
	Duration of inactivity stiffness	2
	Muscle strength in the knee joint	1
	Max. Arbeitsleistung (Cybex-Gerät)	1
	Isokinetic test (max. workload, max. peak torque etc.)	4
	Isokinetik muscle force (peak torque)	1
	Cybex Isokinetic test peak torque	2

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
	flexion/extension	
	Time in s to complete 50 foot walk	2
	Time on self paced walking test	2
	Time on self paced stepping test	1
	Walking time for distance	2
	Walking time for distance	1
	15 m walking time	1
	Activities of daily living assessment	1
	Level of activity for: standing, sitting, walking, climbing stairs, running	1
	Activity level 100 mm VAS	1
	Activity level (Tegner score)	1
	Total knee function on day of examination 100 mm VAS	1
	Knee pain, Range of motion, activity level, total knee function on day of examination 100 mm VAS	1
	Restriction of activity 100 mm VAS	1
	Loss of activity 100 mm VAS	1
	Heel to buttocks distance in cm	1
	Range of motion (ROM)	8
Information about imaging 40	X-Ray	40
	MRI	2
	99m Tc bone scans	1
Information about labor parameters of the patient 3	Analysis of biochemical markers (Keratan sulphate, Chondroitin sulphate, C-propeptide)	1
	Leucocytes in joint effusion	1
	IL-6, IL-8, TNF-a levels in joint effusion	1
Psychological information about the patient	SF-8 HRQL (mental component MCS and physical component PCS)	1

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
1		
Information about general health status and quality of life 9	Nottingham health profile quality of life questionnaire	1
	Patient global assessment SF-36	4
	SF-8 HRQL (mental component MCS and physical component PCS)	1
	Patients opinion of own disease severity	1
	Patient assessment of global disease status on 5 point scale	1
	HRQL (1) WOMAC (2) SF-36 (3) HUI 3	1
	SF 12 quality of life questionnaire	1
	Global assessment of effectiveness of (1) OA in knee (2) OA in other joints (3) overall health	1
Assessment of efficacy by patient/observer 20	Global assessment by patient and examiner	3
	Mean patients global score 100 mm VAS	1
	Mean investigators global score 100 mm VAS	1
	Patients evaluation of treatment	2
	Overall effectiveness evaluatet by patients and investigators	2
	Patients/Evaluators overall assessment of the treatment	4
	Overall effectiveness	1
	Satisfaction index	1
	Patients satisfaction with treatment	2
	Patient global satisfaction 5 point numerical scale	2
	Global assessment of response to treatment	2
	PGA (Patients global assessment 0-100 scale)	2
	Patients global assessment	5
	PhGA Physicians global assessment 0-100 scale)	1
	Clinician observer global assessment	1

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
	Patient and investigator global impression of efficacy (5-point categorical scale)	1
	Patient global impression of efficacy	1
Anatomic description of OA 25	Medial joint space width (JSW)	2
	Lateral joint space width (JSW)	1
	Joint space width general	4
	Radiological assessment of joint space narrowing (JSN)	1
	Radiological variables (joint space narrowing and joint space width)	1
	Joint space narrowing	3
	Osteophytes in general (ACR Criteria)	22
	Osteophyte score	1
	MRI findings: meniscal abnormalities, ligamentous changes, subchondral cysts, subchondral sclerosis, osteophytes, Baker's cysts, joint effusion	1
	Arthroscopy variables (overall assessment SFA score, SFA grade)	1
	Concomitant NSAID therapy during previous 6 months	2
	Concomitant OA therapies	1
Information about treatment before inclusion to the study 11	Prior year target knee treatment: Physical therapy, arthrocentesis, steroid injection, other injection, NSAID	1
	Previous knee surgery	1
	Previous arthroscopy in target knee	1
	Previous corticosteroids in target knee	1
	Prior use of HA product	1
	Mean analgesic usage	1
	Consumption of analgesics	1
	NSAID use	4

Baseline characteristic	Topics which were subsumed to the corresponding baseline characteristic	Number of studies with information on this topic
	Symptomatic slow acting drugs	1
	Physical therapie	1
Information about drugs taken during study 20	Weekly consumption of paracetamol	4
	Daily consumption of paracetamol	2
	Nummber of days on which analgesics or NSAIDs had been used	1
	Need für paracetamol	1
	NSAID therapy	1
	Concomitant therapy (NSAID, paracetamol)	3
	Concomitant medication reporting	2
	Acetaminophen tablet count	3
	Consumption of analgesics	1
	Quantity of concurrent medication	2
	Mean analgesics usage	2
Information about inflammatory signs of the knee joint 2	Anti inflammatory efficacy 100 mm VAS	1
	Flare within the last year	1

Appendix 3 Ausschlusskriterien (ausführliche Version, Exzerpte wurden in Originalsprache belassen)

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
Exercise and physiotherapy	Physiotherapy had to be stable for at least 1 month before study	5
	Physical therapy or quadriceps exercises performed within past 12 months	
	Patients who initiated an exercise or physical therapy program within 3 months	
	Physiotherapy in previous y	
	Any quadriceps program within the last 4 months	
Information about drugs	Receiving regular analgesic therapy for reasons other than OA of knee	16
	Contraindications to paracetamol	
	Abstain from nonadmitted medications: intra-articular injections, corticosteroids, chondroprotective agents, NSAIDs	
	Chronic daily steroid therapy	
	Analgetika/Antiphlogistika während letzter Woche	
	Einnahme von jeglichen Analgetika/Antiphlogistika während Studie	
	Intra-articular injections of steroids	
	Regular consumption of herbal OA products i.g. glucosamin sulfate	
	Use of systemic steroids, glucosamine, or chondroitin within past 3months	
	Treatment with oral or topical NSAID in previous week	
	Use of topical NON-NSAIDs within previous 3 days	
	Anticoagulant treatment except ASS	
	Use of any other antiosteoarthritic drugs in previous 2 months	
	Oral or parenteral corticosteroid use within 30 days	
	Treatments with anticoagulants	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Oral or i.m. administration of corticosteroids in previous 2 months	
	Treatment with anticoagulants or immunosuppressives	
	Current use of oral corticosteroids or NSAIDs	
	ASS > 325 mg per day	
	Acetaminophen > 500 mg per day	
	Pat. Received glucosamine sulphate during 3 months prior to study	
	Pat. used an investigational drug within 30 d prior to study	
	Medications that could interfere with planned interventions	
	Regular use of analgesics or anti inflammatory drugs taken for conditions not related to knee pain	
	Acetaminophen 4 g unable to control knee OA pain	
Information about surgery or any invasive procedure	Any extra-articular surgery during last 2 years prior to study	20
	Any intra-articular surgery 10 years prior to study	
	Surgery or joint injection within previous 3 months	
	Any invasive procedure in the knee within the previous 6 months	
	Any intra-articular surgery during past 5 y	
	Any intra-articular treatment (e.g. lavage, intra-articular injection of corticosteroids) during past 3 months	
	Intraartikuläre Frakturen oder Ops während den letzten 5 Jahren	
	Keine Arthroskopie während letzten 12 Monate	
	Arthroscopic surgery on the knee in previous 12 months	
	Uncomplicated knee surgery within 6 months	
	Complicated knee surgery within previous year	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Unilateral or bilateral total knee arthroplasty	
	Intra-articular or new/rearrangement surgical procedures of the legs	
	Intraarticular procedure (arthroscopy, lavage, meniscectomy, etc.) within last year	
	History of synovectomy, tibial osteotomy, or knee replacement surgery and surgery scheduled within next 9 months	
	History of metal implant	
	Arthroscopy or any other surgical procedure within past 12 months	
	History of joint replacement in the lower extremities	
	History of surgery of the knee within previous 12 months	
	Arthroscopy within previous 6 months	
	Surgery in knee required in the year	
	Arthroscopy within 6 months	
	Arthroscopy within 3 y	
	Pat. with previous knee surgery that would interfere with evaluation of study	
	Invasive knee procedures within past 6 months	
	Any surgery of target or contralateral knee within the prior 12 months	
	Surgical operation	
	Arthroscopy of knee joint in previous year	
Information about treatment before inclusion to the study	Pat. who had undergone arthrocentesis and or intra-articular inj. within 3 months prior to study	33
	Any intra-articular treatment (e.g. lavage, intra-articular injection of corticosteroids) during past 3 months	
	Any concurrent symptomatic treatment (i.e. analgesics, NSAIDs) had to be stable for at least 1 month before the study	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Intraartikuläre Injektionen während letzten 3 Monaten	
	Depotkortikoid oder Chondroprotektiva während letzten 30 Tage	
	Behandlung mit HA in letzten 2 Jahren	
	Intra-articular steroid or radiocolloid within 3 months before study	
	Any arthrocentesis of evaluated knee during previous 3 months	
	Intra-artikular injections no longer than 3 months prior to testing	
	Physiotherapy had to be stable for at least 1 month before study	
	Intra-articular injections of steroids, hyaluronan	
	Intra-articular injections of the knee in 3 months prior to study	
	Intra-articular injections of HA or corticosteroid in previous 6 months	
	Intra-articular steroid injection in study knee during previous 3 months	
	Prior viscosupplementation therapy	
	IA corticosteroid injection within 3 months prior to study	
	Viscosupplementation in target knee within last year	
	Glucocorticoid inj. into target knee within last 3 months	
	Daily steroid therapy	
	IA HA inj. in past 9 months	
	Patient with a history of any IA injection of corticosteroids or HA in the previous 3 months	
	Prior IA HA treatment	
	Other IA inj. including lavage a. corticosteroids within previous 3 months	
	Intra-articular corticosteroids injections of the knee within 6 months prior to study	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	IA corticosteroid inj. in past 90 days	
	IA HA injection or physiotherapy in previous y	
	IA HA or steroids inj. in past 12 months	
	Current or prior IA therapies in the last 6 months	
	IA therapy in last 3 months	
	HA injections within one year prior to study	
	IA corticosteroid inj. in past 2 months	
	Previous use of IA corticosteroid	
	IA HA within previous 6 months	
	Intra-articular injections of any trial substance within previous 6 months	
	Arthroscopy of knee joint in previous year	
	Viscosupplementation in any joint in past 9 months	
	Systemic or intra-articular injections of corticosteroids within 3 months before screening	
	Intra-articular injections previous 3 months	
	IA HA ever before	
	No IA steroid injections within the 2 weeks prior to study	
Information about injuries before inclusion to the study	Previous intra-articular fracture of the knee	7
	Intraartikuläre Frakturen oder Ops während den letzten 5 Jahren	
	Previous fractures of the joint	
	Recent trauma	
	Any major injury within the prior 12 months	
	Radiographic acute fracture	
	Serious knee trauma	
Information about imaging	Kellgren and Lawrence grade IV	8

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Radiographic evidence of sacroiliitis or other joint disease	
	Bone attrition in either knee (Ahlbäck III-V)	
	X-ray grade > IV (Kellgren a. Lawrence)	
	Complete loss of joint space	
	Radiographic acute fracture	
	Severe loss of bone density	
	Radiographic attrition > 5mm	
Comorbidity (illness, cardiovascular condition, diabetic complaints and other diseases)	Poor general health	24
	Serious concomittant medical illness	
	Infectious or febrile diseases	
	Metabolic bone disease	
	Depression	
	Neuroses	
	Poor health condition that would interfere study	
	Periphere Neuropathie	
	Reduzierter Allgemeinzustand	
	Sonstige schwerwiegende Erkrankung	
	Behandlung Antikoagulation	
	Erhöhtes Blutungsrisiko	
	Psoriasis	
	Hepatic or renal disease	
	Alcohol or drug abuse	
	Gastrointestinal hemorrhage	
	Peptic ulcer disease	
	History of avascular necrosis	
	Acromegalie	
	Hemochromatosis	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Severe concurrent disease (e.g diabetes, cardiovascular, hepatic or renal disease and other major illnesses)	
	Severe systemic diseases	
	Other systemic diseases	
	Neoplasms	
	Clinically significant comorbidity (fibromyalgia, peripheral neuropathy, vascular insufficiency, or hemiparesis)	
	Presence of infectious, inflammatory, metabolic, or malignant disease	
	Renal or hepatic comorbidity	
	Pat. with severely impaired central nervous systems	
	Pat. with impaired coagulation	
	Pat. who were immuno-compromised, receiving immunosuppressive therapy	
	Patients with previously known bleeding diathesis or coagulation disorder	
	Coexisting diseases (psychosis, dementia) that could interfere with intervention	
	Severe loss of bone density	
	Lumbar radiculopathy and or neurogenetic or vascular claudication	
	History of immune disorders	
	Vascular insufficiency of lower limbs or peripheral neuropathy	
	Current treatment or treatment of cancer within the previous 2 y	
	Active liver or renal disease	
	Any intercurrent chronic disease or condition that might interfere with the completion of the study	
	Pagets disease	
	Major dysplasia	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Congenital abnormalities	
	Ochronosis	
	Wilson's disease	
	Ehler-Danlos syndrome	
	Hyperparathyroidism	
	Hypothyroidism	
	Concomitant rheumatoid disease	
	Cancer	
	Comorbidity that might make regular visits difficult	
Information about disability	Knee with prosthesis	4
	Joint prostheses of the lower limbs	
	Any disabling problem of the musculoskeletal system or organ system which could interfere with the assessment of efficacy	
	Pat. lying in bed, using wheelchair, having hemiparesis or are one legged	
Information about other diseases in or around the knee than OA	Primary inflammatory conditions of the knee	27
	Skin conditions overlying the joint considered unwise to make injections	
	Knee with prosthesis	
	Inflammatory joint disease	
	Specific arthropathies e.g. chondrocalcinosis	
	Joint prostheses of the lower limbs	
	Joint or skin infections	
	Acute synovitis	
	Rheumatoid arthritis	
	Inflammatory arthritis diagnosed by American College of Rheumatology criteria	
	Infektionen oder Hautläsionen im Bereich der Injektionsstelle	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Paresen der unteren Extremitäten	
	Neurological deficits in lower extremities	
	Primär entzündliche Gelenkserkrankung, Gelenksinfektionen, sonstige Arthropathien	
	Intra-articular tumors	
	Other painful knee conditions (Sudek's atrophy, Paget's disease)	
	Crystalline arthritis	
	Inflammatory arthropathies	
	Any uncontrolled morbidity, particular in any joint which impede measurements in study knee	
	Gout or pseudogout within previous 6 months	
	Osteopetrosis	
	Sacroiliitis	
	Other joint disease	
	Other painful knee conditions	
	Inflammatory flare in target knee	
	Systemic active inflammatory condition or infection	
	Septic knee arthritis within previous 3 months	
	Significant venous or lymphatic stasis of the legs	
	Other arthropathies	
	Pat. with history of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, microcrystalline arthropathies, chondrocalcinosis, fibromyalgia or any other pathology that would interfere with study	
	Secondary arthritis, like rheumatoid arthritis or any other form of inflammatory arthritis	
	Pat. with patellar disorder necessitating interventions like lateral release or quadriceps mechanism disorder	
	Other inflammatory arthritis as diagnosed by ACR	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Any other weight bearing inflammatory arthropathies	
	Severe bone or joint deformity in target knee	
	Pes anserine bursitis	
	Patella-femoral syndrome or chondromalacia	
	Bone cancer and metastasis or tumor-like lesions near to joint	
	Septic arthritis	
	Primary osteochondromatosis	
	Neuropathic arthropathy	
	Active synovitis	
	Other joint disorders (eg. Inflammatory joint disease, specific arthropathy, severe axis deviations or instabilities joint or skin infections, joint prostheses of the lower limbs or symptomatic hip)	
Information about the compliance	Abstain from nonadmitted medications: intra-articular injections, corticosteroids, chondroprotective agents, NSAIDs	2
	Noncompliance or unreliability	
Information about the etiology of the knee OA	Secondary OA as defined by ACR	8
	Isolated patellofemoral OA	
	Predominant patellofemoral OA as primary diagnosis on clinical and radiographic grounds	
Information about laterality of knee OA	Significant OA in both knees	1
Information about labor	ESR > 40 mm after 1 h or RF > 1:40	7
	Concentration of C reactive protein	
	Concentration of serum rheumatoid factor	
	Clinically relevant haematological or known clinical chemistry values outside the reference values at time of inclusion	
	If in analysis of effusion crystals or signs of infection were found	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Any clinically significant abnormal laboratory value	
	Clinically relevant hematologic or abnormal clinical chemistry values	
	Abnormal laboratory tests	
Information about allergy	Allergische Reaktionen vom Soforttyp	13
	Allegry to any substance related to the study	
	History of allergic reactions to avian proteins	
	History of allergy or hypersensitivity to drugs	
	History of allergy	
	Patients with allergic disorder	
	Pat. with known sensitivity to HA, paracetamol or diclofenac	
	Known allergies against chicken or chicken products for IA HA inj.	
Information about OA or pain not affecting the knee	Receiving regular analgesic therapy for reasons other than OA of knee	12
	Symptomatic hip	
	Pain from other structures (e.g. ipsilateral hip or lumbar spine)	
	Generalised OA	
	Schwere Hüftgelenkerkrankung	
	OA of the hip or any other joint	
	OA in hip or other joint disease	
	Symptomatic OA in contralateral knee or either hip unresponsive to paracetamol	
Information about severity of OA of the knee	Pat. suffering from a very severe osteoarthritis of the knee e.g. with a planned intra medicinal product	5
	Complete loss of joint space	
	Severe knee OA JSW < 2mm	
	Endstage OA	

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Severe degeneration of the knee joint with marked joint narrowing	
Information about pain	Acetaminophen 4 g unable to control knee OA pain	1
Information about effusion or swelling of the knee joint	Patient with effusion in the knee	8
Information about functional parameters of the knee	Severe axis deviations or instability	6
	Serious functional impairment at the knee	
	Ligamentous instability	
Information about the physical exam result of the knee [Malalignment of the knees (genu varus or genu valgus); Flexion contracture]	Severe axis deviations or instability	13
	Serious functional impairment at the knee	
	Severe valgus/varus deformity	
	Clinical important axial deviation of the legs	
	Patients with severe malalignment of knee	
	Flexion contracture of >20°	
	Varus or valgus deformity >12° or other joint deformities	
	> 15° Genu varum oder valgum	
Information about contraindication to intervention	Contraindications to paracetamol	6
	NSAID intolerance	
	Contraindication to IA injection (anticoagulants, haematological anomalies)	
	Contraindication of HA Injection	
	Pat. with contraindication for an arthroscopy procedure	
	Contraindication to inj. into knee	
Concomitant treatments for OA	Other concomitant treatments for OA besides Paracetamol, e.g. intra-articular corticosteroid, NSAID, analgesic, or physiotherapy	2
	Concurrent treatment with corticosteroids, glucosamine, chondroitin sulphate	
None	None	4
Pregnant not using contraception or breast feeding	Pregnant or not using contraception	11

Exclusion criterion	Topics which were subsumed to the corresponding exclusion criterion	Number of studies with information on this topic
	Ascertained or suspected pregnancy or breast feeding	
	Pregnant or breastfeeding women and those of childbearing potential not practicing adequate contraception	
Information about body weight	>30 % above normal body weight	1